

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-216917  
 (43)Date of publication of application : 30.08.1989

(51)Int.CI.

 A61K 9/00  
 A61K 9/22  
 A61K 9/24

(21)Application number : 63-041231

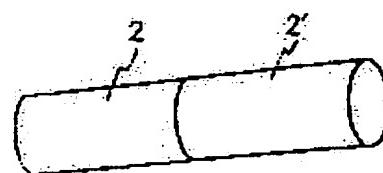
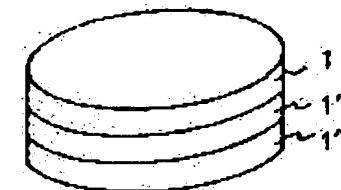
(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 24.02.1988

 (72)Inventor : YAMAKAWA ICHIRO  
 KOYAMA NORITOSHI  
 KAWAHARA MASAHIRO  
 WATANABE SUMIO  
 MIYAKE YASUO
**(54) GRADUALLY RELEASABLE EMBEDDING AGENT****(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain the subject embedding agent which can control the releasing rate of physiologically active substances, by arranging a plurality of matrixes which are prepared by adding physiologically active substances to biologically decomposable polymers so that the surfaces of the matrixes come to the surface of the same preparation.

**CONSTITUTION:** The subject gradually releasable embedding agent is composed at least two matrixes in which at least one of the matrix contains physiologically active substances and individual matrixes are identical or different and comprise in vivo decomposable polymers such as polylactic acid, lactic acid-glycol copolymer or collagen and physiologically active substances in the same or different concentrations or only the polymer, thus their decomposing rates are different one another and their surfaces are arranged on the surface of the same preparation. The preferred shape of the preparation is a tablet in which disks of individual matrixes are laminated or a stick in which the matrixes are adjacent to each other.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**BEST AVAILABLE COPY**

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11)特許番号

第2702729号

(45)発行日 平成10年(1998)1月26日

(24)登録日 平成9年(1997)10月3日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/00			A 61 K 9/00	G
9/24			9/24	A
47/34			47/34	C

請求項の数 3 (全 4 頁)

(21)出願番号	特願昭63-41231	(73)特許権者	999999999 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	昭和63年(1988)2月24日	(72)発明者	山川 一郎 茨城県つくば市梅園2-17-1
(65)公開番号	特開平1-216917	(72)発明者	小山 典利 茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3-15-5
(43)公開日	平成1年(1989)8月30日	(72)発明者	河原 政裕 茨城県つくば市下広岡410-137
		(72)発明者	渡辺 純男 愛知県丹羽郡扶桑町齊藤中由池14-2
		(72)発明者	三宅 康夫 愛知県犬山市橋爪字止々馬木1-17
		(74)代理人	弁理士 古谷 鑑
		審査官	後藤 圭次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 徐放性埋込剤

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】生体内分解性ポリマーに生理活性物質を配合してなるマトリクスと、生体内分解性ポリマー単独からなるマトリクスとの2種類のマトリクスを重層又は隣接させてなり、各マトリクスの表面が同一製剤表面上に配列していることを特徴とする徐放性埋込剤。

【請求項2】相互に重層する二種の平板状マトリクスから構成されていることを特徴とする請求項1記載の徐放性埋込剤。

【請求項3】相互に隣接する二種の棒状マトリクスから構成されていることを特徴とする請求項1記載の徐放性埋込剤。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は生体内分解性ポリマーを用いた徐放性埋込剤

2

に関する。

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

生体内分解性ポリマーを生理活性物質の徐放化埋込剤の担体として利用する試みは、ポリ乳酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸共重合体、ポリアミノ酸などの合成高分子、コラーゲン、ゼラチン、アルブミン等の天然高分子について数多く報告されている。

これらの素材は、棒状、ディスク状あるいはマイクロ・カプセル、マイクロ・スフィア等に成型加工された徐放性機能を発揮する。この場合、問題となるのは内包される生理活性物質の放出制御と、生体への残存との関係である。例えば、高分子量ポリ乳酸（分子量20000以上）を用いた放出制御例は多数報告されているが、ポリ乳酸担体の生体内での分解が非常に遅い欠点がある。また、これらの報告は比較的疎水性の生理活性物質に関するものである。

るものが多く、水溶性の生理活性物質の放出制御は一般に困難なことが知られている。従って、生体内分解が比較的速いポリマー、たとえばポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体、分子量が200～10000のポリ乳酸等の合成高分子、又はコラーゲン、アルブミン等の天然高分子を用いて、しかも、水溶性が高い、ペプタイド・ホルモン等の生理活性物質の放出制御を行う場合には、さらに困難を伴なう。

[課題を解決するための手段]

本発明者らは、上記の如き生体内分解性ポリマーを用いた徐放性剤型に関する問題点を解決し、特に、放出速度を制御しうる徐放性埋込剤を見出すべく鋭意研究の結果、本発明を完成するに到った。

即ち、本発明は、生体内分解性ポリマーに生理活性物質を配合してなるマトリクスと、生体内分解性ポリマー単独からなるマトリクスとの2種類のマトリクスを重層又は隣接させてなり、各マトリクスの表面が同一製剤表面上に配列していることを特徴とする徐放性埋込剤を提供するものである。

本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体、ポリアミノ酸等の合成高分子、コラーゲン、ゼラチン、アルブミン等のタンパク質、キチン、キトサン等の多糖類が挙げられる。又、本発明に用いられる生理活性物質としては、インスリン、LH-RH、ソマトスタンチン、カルシトニン、セクレチン、エンケファリン等の水溶性ペプタイドホルモンまたはこれらのアナログが挙げられる。

本発明において、「マトリクス」とは生理活性物質と生体内分解性ポリマーが均質に混合されている成形体を言い、各マトリクス中の生理活性物質の添加範囲は0～50重量%が好ましい。

本発明の埋込剤を構成する2種類のマトリクスは、その内の一つは生理活性物質を含有した生体内分解性ポリマーからなり、もう一つは生体内分解性ポリマー単独からなる。また各マトリクスは相互に生体内分解速度が異なるものである。ここで生体内分解速度とは、A.M. Reedらが、縫合糸Dexon（ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体）の場合に報告したように（POLYMER, 22, 494 (1981)）、加水分解に伴なう分子量分布の変化や、重量減少の度合を意味する。また、「生体内分解速度が異なる」とは、マトリクスが、相互に物質の種類が異なるか、又は同一の種類の場合は、分子量もしくは光学活性が異なる場合を意味する。

本発明の埋込剤の形状には特定の制約はなく、針状、棒状、ディスク状、タブレット状、微小球状等いずれにも適用できる。

特に本発明の埋込剤の好ましい形状としては、図1に示す如く、相互に重層する二種の平板状マトリクス1, 1'から構成されているもの、図2に示す如く、相互に

隣接する二種の棒状マトリクス2, 2'から構成されているもの等が挙げられる。

本発明における埋込剤は、溶媒を用いた鋳型法、押出造粒法、溶融法、加圧法、液中乾燥法等の一般的な成形方法やコーティング方法またはこれらの二つ以上を組み合わせた方法等で製造が可能である。例えば、上記の図2に示す相互に隣接する二種の棒状マトリクスは、二種の棒状マトリクスの横断面を接合するか、又は一の棒状マトリクスの一端部の表面を同一の又は異なる生分解性ポリマーで被覆することによって製造することができる。

[実施例]

以下に本発明の具体的な実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

実施例1

分子量約2000のDL-ポリ乳酸粉末（粒径50μm以下）32mgと牛インスリン結晶粉末（粒径50μm以下）180ユニットを機械的によく混合し、100kg/cm<sup>2</sup>の圧力下で成形して、生理活性物質含有のマトリクスとし、さらにその上部に分子量約10000のDL-ポリ乳酸粉末（粒径50μm以下）10mgを加え、1000kg/cm<sup>2</sup>で成形し、異なる2つのマトリクスが重層した、直徑8mmの二層タブレット型埋込剤を得た。

実施例2

分子量約10000のDL-ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体（モル比50/50）36mgに牛インスリン結晶100ユニットを混合したものを一方の生理活性物質含有マトリクスとし、分子量約10000のDL-ポリ乳酸10mgを他方のマトリクスとして、実施例1と同様な方法で異なる2つのマトリクスが重層した、二層タブレット型埋込剤を得た。

実施例3

分子量約10000のDL-ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体（モル比50/50）36mgに牛インスリン結晶100ユニットを混合したものを一方の生理活性物質含有マトリクスとし、分子量約10000のDL-ポリ乳酸5mgを他方のマトリクスとして、実施例1と同様な方法で異なる2つのマトリクスが重層した、二層タブレット型埋込剤を得た。

実施例4

分子量約10000のDL-ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体（モル比50/50）36mgに牛インスリン結晶100ユニットを混合したものを一方の生理活性物質含有マトリクスとし、分子量約10000のDL-ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体10mgを他方のマトリクスとして、実施例1と同様な方法で、同一の生体内分解性ポリマーで、生理活性物質を含有するものとしないものとの異なる2つのマトリクスが重層した二層タブレット型埋込剤を得た。

実施例5

ダイノルフィン・アナログ（66A078, 構造式CH<sub>3</sub>-Tyr

-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-CH3-Arg-D-Leu-NHC2H5 3mg, 分子量約23000のポリ- $\gamma$ -ベンジル・グルタメート7mg及び分子量約4000のDL-ポリ乳酸50mgを混合したものを一方の生理活性物質含有マトリクスとし、分子量約10000のDL-ポリ乳酸5mgを他方のマトリクスとして、実施例1と同様な方法で、異なる2つのマトリクスが重層した二層タブレット型埋込剤を得た。

#### 【発明の効果】

本発明の効果を以下の実験例により説明する。

#### 実験例1

##### (1) 試料

本発明試料：実施例1で製造した、二層タブレット型埋込剤。

比較試料：実施例1の生理活性物質含有マトリクスのみからなる単一マトリクス型埋込剤。

##### (2) 方法

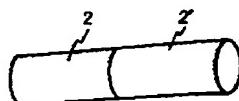
インビトロ：pH7.4, 37°Cのバッファー中でのインスリンの放出率を本発明試料及び比較試料について測定した。

インビボ：糖尿病ラットの背部皮下に本発明試料又は比較試料を埋め込み、経時的に血糖値を測定した。又、対照として埋込剤を埋め込まないものについて経時に血糖値を測定した。

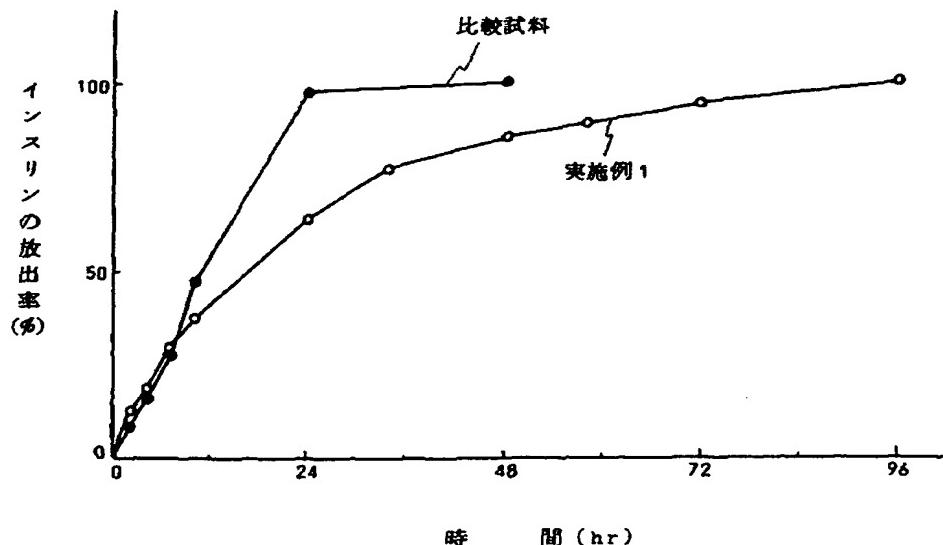
【第1図】



【第2図】



【第3図】



#### (3) 結果

インビトロ試験結果を図3に、インビボ試験結果を図4に示した。いずれも本発明の試料について放出の徐放化と薬効の持続が確認された。

#### 実験例2

##### (1) 試料

本発明試料：実施例2,3,4で製造した、二層タブレット型埋込剤。

比較試料：実施例2の生理活性物質含有マトリクスのみからなる単一マトリクス型埋込剤。

##### (2) 方法

インビトロ：実験例1に準じた。

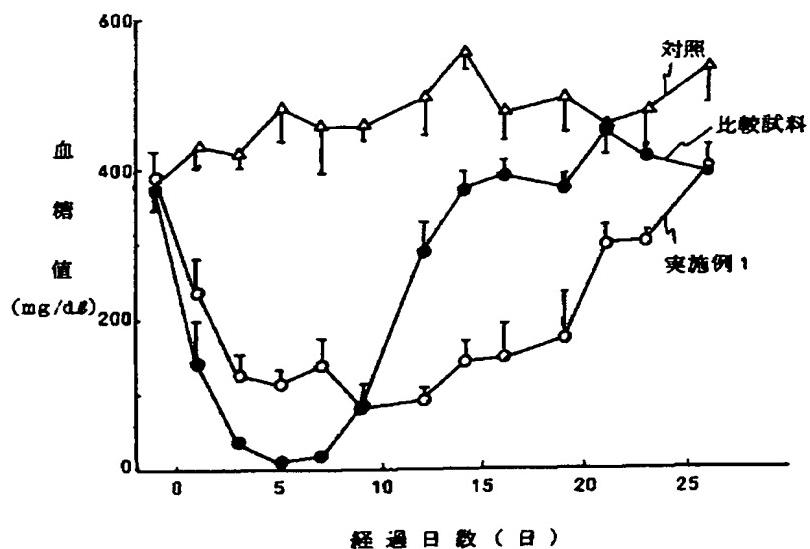
##### (3) 結果

図5に示した。本発明の試料はいずれも放出の徐放化が確認された。

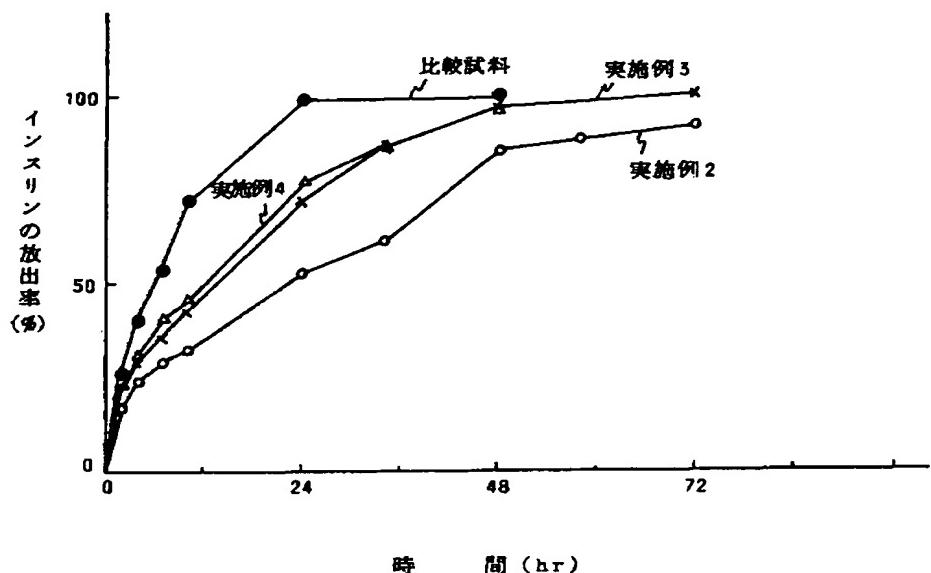
#### 【図面の簡単な説明】

図1は相互に重層する二種の平板状マトリクスから構成された本発明の埋込剤の一例を示す斜視図、図2は相互に隣接する二種の棒状マトリクスから構成された本発明の埋込剤の一例を示す斜視図、図3は実験例1のインビトロの実験結果を示す図、図4は実験例1のインビボの実験結果を示す図、図5は実験例2のインビトロの実験結果を示す図である。

【第4図】



【第5図】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開 昭56-73021 (J P, A)  
特開 昭63-203610 (J P, A)

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**  
**As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox**